

Наночестици како носачи на лекови

Вовед

Примената на наночестичките како носачи на лековити супстанции, овозможува нов пристап во лекувањето на специфични заболувања, како хипертензија, ревматиден артрит, карцином и астма. Формулацијата на наночестички со инкорпорирана лековита супстанца претставува идеален систем за постигнување на терапевтските ефекти, како резултат на селективниот таргет врз заболениите клетки.

Големината и површината на наночестичките се најважен фактор за успешна администрација на лекот. Со намалување на големината, површината на наночестичките се зголемува и овозможува врзување за лековитата супстанца и нејзино ослободување на саканото место. Покрај тоа, клучен фактор за нивната ефикасност е и начинот на апликација. Доколку се аплицира орално, веројатноста да стигне до саканото место (туморна клетка, мозок, бели дробови итн.) е многу мала, зашто брзо ќе биде деградирана од страна на гастричните сокови.

Најдобар начин на апликација е интравенскиот. Најтенките капилари имаат дијаметар од 6 микрони со што се оневозможува навлегување на лекот и негово ослободување. Додека, наночестичките врзани на пример со антинеопластичен лек можат многу лесно да навлезат во туморните капилари, да го ослободат лекот и да спречат појава на несакани ефекти предизвикани од акумулација во други ткива и органи.

Наночестичките како носачи можат да бидат врзани со лекот на два начина:

- Лекот претставува наночестичка и носач истовремено
- Лекот на површината е обвиткан со наночестичка¹

Предности на наночестичките како носачи се

- Згломена стабилност на енкапсулираниот лек
- Намалена токсичност на лекот
- Подобрена фармакокинетика (намалена елиминација, зголемена циркулација)
- Специфичност да се врзува со лиганди со цел да се постигне активен таргетинг

Сепак, и покрај бројните предности со кои располагаат, постојат и ненадминливи недостатоци со кои се ограничува нивната примена. Најчесто, ограничувачки фактор претставува брзото препознавање и уптејк од страна на РЕС. Голем е процентот на индивидуи што развиле алергиска

¹ Nanoparticle – based therapeutic in humans – Raj Bawa

реакција од компонентите на наночестичките. Исто така, нивното производство бара многу пари, што ги оневозможува понатамошните истражувања.

Поделба на наночестичките како носачи на лекови

За ефикасно да го достави лекот на саканото место, носачот т.е наночестичката треба да задоволува неколку критериуми. Главно, наночестичките како носачи се дизајнираат со цел да се олесни дистрибуцијата на лековитата супстанца во туморните клетки. Порите на крвните садови на туморното ткиво се движат од 380 – 780 нм. Според тоа, за да се помине васкуларната бариера на туморот потребно е големината на наночестичката да изнесува околу 400 нм.

Според големината и обликот наночестичките се поделени на

- липозоми
- мицели
- каликсарени
- дендримери

Липозоми

Липозомите се најчесто користените наночестички за дистрибуција на лекови. Тие биле непланирано откриени од страна на Алек Бингхам. Тој забележал дека со хидратација на фосфатидил холинот се формираат биламеларни структури т.е внатрешна водена фаза, опкружена со липиден филм.

Структурни компоненти на липозомите се фосфолипиди и холестерол.

Липозомите без холестерол многу брзо можат да интерреагираат со плазма протеините, кои предизвикуваат екстракција на фосфолипидот што води до физичка нестабилност.

За формулација на липозомите се користат главно сатурирани масни киселини.

Од синтетичките фосфолипиди кои влегуваат во составот на липозомите, најчесто се споменуваат

- Дипалмитоилфосфатидил холин (ДППЦ)
- Дипалмитоил фосфатидил глицерол (ДППГ)
- Дипалмитоилфосфатидил серине (ДППС)
- Дипалмитоил фосфатидил етаноламин

Најчесто користени методи за подготовка на липозомите се

- хидратација на липиди во присуство на растворувач (на пример 96% етанол)
- Ултрасонификација
- Екструзија под дејство на висок притисок

Фармакокинетика на липозомите

Липозомите главно се аплицираат интравенски или топикално во системската циркулација. Големината на липозомите се движи од 200- 400 нм што овозможува лесно навлегување во туморното ткиво, зашто порите на туморните крвни садови се поголеми во однос на нормалните клетки, со што се избегнува ослободувањето на токсичниот лек во здравите ткива и негово депонирање на саканото место.

Елиминацијата на липозомите од организмот се врши преку препознавање од страна на макрофагите, што резултира со нивно депонирање во црниот дроб или слезината.

Клучен фактор за фармакокинетиката на липозомите е големината на честичките. Негативно наелектризираните честички со поголеми димензии многу побрзо се елиминираат во однос на помалите и тврди наночестички кои покажуваат поголема стабилност и подолг полупериод на елиминација. Туморните ткива се попермеабилни во однос на нормалните и со зголеменото време на престој на тврдите наночестички, 100 нм во циркулацијата и намалениот афинитет на клетките од PEC се постигнува многу поголема ефикасност во однос на аплицираните липозоми.

Предности и недостатоци

Постојат повеќе причини за користење на липозомите како полимерни носачи. Липозомите го заштитуваат инкорпорираниот лек од дејството на ензимите, а со тоа и човечкиот организам од штетното дејство на лекот. Нивната површина оневозможува препознавање од страна на макрофагите, со што се постигнува подолг период на опстанок во циркулацијата и постигнување на саканата концентрација во целното ткиво.

Високата цена за основните компоненти за дизајн на липозоми ги кочи посуштинските истражувања. Доколку настане грешка во нивната формулација, липозомите можа многу брзо да бидат превземени од страна на Купферовите клетки и елиминирани од организмот.

Ткму поради тие недостатоци, се уште е во фаза на истражување нивната ефикасност и стабилност ин виво.

Мицели

Мицелите претставуваат организирани честички со сурфактанти. Во воден раствор хидрофилната глава е поврзана со растворувачот, додека хидрофобната опашка е позиционирана навнатре, во центарот на мицелата. Мицелите се сферични честички и во зависност од сурфактантот можат да бидат : анјонски, катјонски и цвистерјонски.

Критичната мицеларна концентрација (СМС) претставува концентрацијата над која сурфактантот агрегира во мицела².

При дизајнирање на мицелите како носачи на лековита супстанца, главно се користат хидрофобни лекови за да се инкорпорираат во мицеларното јадро, а многу поретко се применуваат хидрофилни лекови кои се врзуваат за мицеларната глава.

Предности на мицелите како полимерни носачи се :

- Мицелите се стабилни во поголема концентрација на кополимер
- Присуството на РЕО ланец во мицеларното јадро овозможува слободно циркулирање на мицелите во крвта, без да бидат препознаени и отстранети од телото
- Поради нивната големина (15-30нм) се исклучува реналната екскреција, додека е сосема нормална за инкорпорирање во туморното ткиво

Главен недостаток на мицелите како полимерни носачи е брзиот клиренс. Инкорпорирањето на РЕО ланец ги заштитува мицелите од фагоцитоза, ендокитоза и аптејк од страна на црниот дроб. Поради хидрофобната природа на РЕО, водата асоцира со ланецот, што води до стерична репулзија на протеините и редукција на адсорпцијата на нивната површина. Токму поради тоа во повеќе клинички испитувања е докажана големата концентрација на лек натоварен на мицели во туморните ткива.

² Thermodynamics of micelle formation; Angelica Roman – Guerrero; E. Jaime Vernon – Carter ; Neil A. Demarse

Дендримери

Дендримерите претставуваат разгранети, високосиметрични наночестички. Постојат два метода за нивна синтеза конвергентен и дивергентен. Дивергентниот метод започнува од дендримерното јадро, а конвергентниот од површината. И во двата метода е застапена полимеризација, која се одвива во повеќе чекори, со додаток на обвивка од мономерни молекули.³ Најчесто користен материјал за синтеза на дендримери е ПАМАМ (polyamidoamine). Исто така, се користат и poly – ethylene oxide, poly-ethylene glycol итн. И аминокиселини можат да бидат присутни во нивниот соств. Најчесто користена аминокиселина е лизинот.

Дендримерите се потенцијални носачи поради нивната способност за ослободување на лекот блиску до туморната клетка и нивната добра растворливост во вода. Тие покажуваат и ниска токсичност и акумулација во органите. Во споредба со останатите полимерни честички, дендримерите остануваат подолго време во циркулацијата, поради неможноста од ренална филтрација преку гломерулите.

Транспортот на лекот до саканото место се постигнува преку две стратегии. Прво, кога лекот е енкапсулиран во внатрешноста на дендримерот. Лекот е нековалентно врзан преку јонска или водородна врска и е заштитен од интеракциите што водат до негова елиминација. Вториот начин за ослободување на лекот е кога тој е врзан со ковалентна врска на периферијата на дендримерот. Овој тип на врзување овозможува контролирано ослободување, на тој начин што молекулата дифундира бавно и е подложна на интеракции.⁴

Поради се поголемиот развој на нискорастворливи лекови, дендримерите можат да бидат искористени како средство за елиминирање на овој проблем, благодарение на нивните уникатни особини како високиот степен на разгранување, мултивалентноста и добродефинираната молекулска маса.⁵

³ New challenges in nanotechnology: the use of dendrimers in drug administration; Stregios Tsartalis; Maria Mironidou - Tsouveleki

⁴ Dendrimers : A new class of non scopic containers and delivery devices; Aulenta Hayes; W. Rannard

⁵ <http://www.pharmainfo.net/reviews/dendrimer-overview>

Каликсарени

Каликсарените се макроциклични соединенија, изградени од фенолни единици, поврзани метил – групи на 2,6 позиција. Структурата на каликсарените, поради добродефиниранит својств, овозможува лесно инкорпорирање на различни лекови. Каликсарените, во повеќе студии, покажале антифунгална, антивирална и антитуморна активност.⁶

Каликсарените се растворливи во органски растворувачи. Но, со модификација на каликсарените, преку супституција со сулфонатна и фосфонатна група, се конвертираат во ацидна форма и стануваат водорастворливи. Сулфонатната група покажува антивирална активност. Модифицираните каликсарени се потенцијални носачи на лекови. Во повеќе студии е докажано дека не предизвикуваат имунолошка активност, не се токсични и не предизвикуваат хемолиза.

Заклучок

И покрај сите напредни истражувања, оралната терапија сепак останува најзастапена поради се поразличните формулации на лекови. Меѓутоа, развојот на полимерните наночестички отвора нови видици за многу поразличен пристап на лечење на тумори, хипертензија, астма итн. Оправдана е и нивната примена во вакцинациите, поради намалените несакани ефекти.

Исто така, липозомите се користат и за други намени, како во козметиката, земјоделството, во прехранбената индустрија итн.

⁶ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19519339>

Користена литература

- , Developments in liposomal drug delivery systems ‘ – Norbert Mayer; David B Fenske; Pieter Cullis
- Liposome- A Versatile Drug Delivery System
V. Ravichandiran, K. Masilamani, B. Senthilnathan
- **Liposomes – lecturer Dr. Abha Doshi; created by : Akul Mehta**
- <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/14/5/1310.full>
- <http://farmacists.blogspot.com/2009/05/liposomes-novel-drug-delivery-system.html>